

## **Composition**

*Principe actif:* dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique) et rilpivirine (sous forme de chlorhydrate de rilpivirine).

*Excipients:*

*Noyau du comprimé:* D-mannitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone K29/32, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, povidone K30, polysorbate 20, cellulose microcristalline silicifiée

*Pelliculage:* alcool polyvinilique (partiellement hydrolysé), dioxyde de titane, macrogol/PEG, talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge

## **Forme galénique et quantité de principe actif par unité**

Comprimé pelliculé à 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique) et 25 mg de rilpivirine (sous forme de chlorhydrate de rilpivirine).

## **Indications/Possibilités d'emploi**

Juluca est utilisé comme schéma thérapeutique complet, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes présentant une suppression virologique (ARN du VIH-1 <50 copies/ml) sous traitement antiviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance documentée ou cliniquement suspectée du VIH à l'un des principes actifs antirétroviraux de Juluca (*voir Propriétés/Effets/Efficacité clinique*).

## **Posologie/Mode d'emploi**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH.

Si le patient a oublié une dose de Juluca, il doit prendre cette dose avec un repas dès qu'il s'aperçoit de son oubli et s'il reste plus de 12 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose omise et doit poursuivre son schéma de prise habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise de Juluca, un autre comprimé doit être pris avec un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures après la prise de Juluca, il n'a pas besoin de prendre une autre dose de Juluca avant la prochaine dose prévue.

Des préparations séparées de DTG et de RPV sont disponibles au cas où un ajustement posologique ou l'arrêt de l'un des principes actifs s'avère nécessaire (*voir Interactions*). En cas d'arrêt de l'un des principes actifs, un autre traitement combiné doit être utilisé. Dans ces cas, le médecin doit consulter l'information professionnelle correspondante.

## *Adultes*

La dose recommandée de Juluca chez l'adulte est d'un comprimé une fois par jour à prendre par voie orale avec un repas.

### *Ajustement posologique*

En cas d'administration concomitante de Juluca et de rifabutine, un comprimé supplémentaire de 25 mg de rilpivirine par jour doit être pris aussi longtemps que la rifabutine est coadministrée.

### *Instructions spéciales pour la posologie*

#### *Enfants et adolescents*

Les données de sécurité et d'efficacité étant insuffisantes, l'utilisation de Juluca chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

#### *Patients âgés*

Aucun ajustement de la dose de Juluca n'est nécessaire chez les patients âgés. Les données concernant l'utilisation de Juluca chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (*voir Pharmacocinétique – Cinétique pour certains groupes de patients*). Juluca doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose de Juluca n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Juluca doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale, Juluca ne doit pas être associé à un inhibiteur puissant du CYP3A que si le bénéfice est supérieur aux risques (*voir Pharmacocinétique*). On ne dispose d'aucune donnée chez les patients dialysés; cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population de patients (*voir Pharmacocinétique – Cinétique pour certains groupes de patients*).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose de Juluca n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score A ou B de Child-Pugh). Les paramètres hépatiques cliniques et biologiques de ces patients doivent toutefois être surveillés comme chez les patients atteints d'hépatite B et/ou C, *voir Mises en garde et précautions*. Juluca n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score C de Child-Pugh). Juluca n'est donc pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (*voir Pharmacocinétique – Cinétique pour certains groupes de patients*).

## **Contre-indications**

Juluca est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au dolutégravir, à la rilpivirine ou à l'un des excipients de l'association à dose fixe.

Juluca est contre-indiqué en association avec les médicaments suivants (*voir Interactions*):

- Antiarythmiques: dofétilide ou pilsicaïnide
- Anticonvulsivants: carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne
- Antimycobactériens: rifampicine, rifapentine

- Inhibiteurs de la pompe à protons (tels qu'oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole)
- Glucocorticoïdes: dexaméthasone systémique (sauf traitement par une dose unique)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*).

## **Mises en garde et précautions**

### *Réactions d'hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux et parfois des dysfonctions organiques, notamment des lésions hépatiques, ont été rapportées au cours du traitement par le dolutégravir. Ces évènements ont été rapportés chez moins de 1% des sujets ayant reçu du dolutégravir dans les études cliniques de phase III. Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères, y compris des cas de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ont été rapportées lors de traitements contenant de la rilpivirine. Certaines réactions cutanées étaient associées à des symptômes généraux tels qu'une fièvre et d'autres étaient associées à des dysfonctions organiques, y compris une augmentation des enzymes hépatiques sériques. Dans les études cliniques de phase III réalisées avec la rilpivirine, des exanthèmes de grade 2 au moins, liés au traitement, ont été rapportés chez 3% des sujets. Des exanthèmes de grade 4 n'ont pas été décrits. Juluca doit être arrêté immédiatement si des signes ou des symptômes de réactions cutanées ou d'hypersensibilité sévères se manifestent, y compris (mais non exclusivement) des exanthèmes sévères ou des exanthèmes accompagnés de fièvre, de sensation de malaise général, d'abattement, de douleurs musculaires ou articulaires, de vésicules ou de desquamation cutanée, d'atteinte des muqueuses (cloques buccales ou lésions buccales), de conjonctivite, d'œdème facial, d'hépatite, d'éosinophilie, d'angio-œdème ou de difficultés respiratoires. L'état clinique et les valeurs biologiques, dont les aminotransférases hépatiques, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré. Un retard dans l'arrêt du traitement par Juluca après la survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction mettant en jeu le pronostic vital du patient.

### *Système cardiovasculaire*

À des doses supratherapeutiques (75 et 300 mg une fois par jour), la rilpivirine a été associée à un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (*voir Interactions et Propriétés/Effets*). Juluca doit être utilisé avec prudence en association avec des médicaments connus pour présenter un risque de torsades de pointes ou chez les patients atteints de maladies s'accompagnant d'un risque de torsades de pointes.

### *Syndrome de restauration immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles, entraînant des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes, peut apparaître au moment de l'instauration d'un traitement par association d'antirétroviraux (ART). De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par ART. Des exemples pertinents sont les rétinites à CMV, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*. Tout symptôme inflammatoire doit immédiatement

être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (p. ex. maladie de Basedow, polymyosite et syndrome de Guillain-Barré) ont été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire. Toutefois, le temps écoulé jusqu'à l'apparition des symptômes est plus variable et peut atteindre de nombreux mois après le début du traitement. De plus, les manifestations de ces maladies peuvent être atypiques.

#### *Patients atteints d'hépatite B ou C*

Aucune donnée clinique n'est disponible chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Juluca ne contient pas de médicament contre le virus de l'hépatite B et ne traite donc pas l'hépatite B. Les médecins doivent se référer aux directives thérapeutiques actuelles pour traiter l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B. Les données sont limitées chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C. Une incidence plus élevée d'augmentations des paramètres hépatiques (grade 1) a été observée chez les patients traités par le dolutégravir et la rilpivirine et co-infectés par le virus de l'hépatite C par rapport à ceux qui n'étaient pas co-infectés. La surveillance des paramètres hépatiques est recommandée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C.

#### *Hépatotoxicité*

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez des patients ayant reçu un traitement à base de dolutégravir ou de rilpivirine (*voir Effets indésirables*). Le risque d'aggravation ou d'apparition d'augmentations des transaminases peut être augmenté chez les patients atteints d'une hépatite B ou C sous-jacente ou présentant des augmentations importantes des transaminases avant le traitement. Chez certains patients ayant reçu des traitements à base de dolutégravir, les augmentations des transaminases ont en outre été associées à un syndrome de restauration immunitaire ou à une réactivation de l'hépatite B, notamment dans les situations où le traitement contre l'hépatite avait été arrêté. Des cas d'hépatotoxicité, y compris d'augmentation des enzymes hépatiques sériques et d'hépatite, ont aussi été rapportés chez des patients qui avaient reçu un traitement à base de dolutégravir ou de rilpivirine et qui ne présentaient pas d'affection hépatique au préalable ou d'autres facteurs de risque identifiés. Une atteinte hépatique médicamenteuse provoquant une défaillance hépatique aiguë a été rapportée avec des traitements contenant du dolutégravir, cette atteinte pouvant aller jusqu'à une transplantation hépatique ou à une issue fatale avec Triumeq (dolutégravir, abacavir, lamivudine). Une surveillance des patients est recommandée afin de déceler une hépatotoxicité. Chez les patients développant des signes de décompensation hépatique, il convient d'envisager un autre traitement.

#### *Grossesse*

Juluca ne doit pas être utilisé chez les femmes qui prévoient une grossesse.

Chez les femmes en âge de procréer, on effectuera un test de grossesse avant le début du traitement par Juluca et on exclura une grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer qui prennent Juluca d'appliquer une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement. Il est recommandé aux femmes chez lesquelles une grossesse au premier trimestre est constatée pendant la prise de Juluca, de changer de traitement pour une alternative appropriée, pour autant qu'il y en ait à disposition (*voir Grossesse*).

### *Infections opportunistes*

Également sous Juluca, comme sous d'autres traitements antirétroviraux, il existe un risque d'infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

### *Transmission de l'infection*

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuellement disponibles, y compris le traitement par Juluca, ne préviennent pas le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par contact sexuel ou par voie sanguine. Des mesures de précautions appropriées restent donc nécessaires pour prévenir une transmission de l'infection par le VIH.

### *Lactose*

Juluca contient du lactose. Les patients atteints de la rare intolérance héréditaire au galactose, d'un déficit total en lactase ou d'une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas utiliser ce médicament.

### *Interactions avec d'autres médicaments*

La prudence est de rigueur lors d'une coadministration avec d'autres médicaments (disponibles sur ordonnance médicale ou en vente libre) susceptibles d'influencer l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine, ou dont l'exposition peut être influencée par le dolutégravir ou la rilpivirine (*voir Contre-indications et Interactions*).

Juluca ne doit pas être administré en même temps que des antiacides. Il est recommandé d'administrer Juluca 4 heures avant ou 6 heures après ce type de médicaments (*voir Interactions*).

Il est recommandé de prendre Juluca 4 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments de calcium ou de fer, ou bien de les prendre ensemble avec un repas (*voir Interactions*).

Juluca ne doit pas être administré en même temps que des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>. Il est recommandé d'administrer Juluca au moins 4 h avant ou 12 h après la prise d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (*voir Interactions*).

Le dolutégravir a causé une augmentation des taux de metformine. Il faut envisager des ajustements de la dose de metformine au début et à la fin d'une coadministration de dolutégravir, pour maintenir le contrôle de la glycémie (*voir Interactions*).

### ***Interactions***

Juluca contenant du dolutégravir et de la rilpivirine, les interactions connues pour chacun de ces principes actifs peuvent aussi se produire avec Juluca. Il n'existe pas d'interactions significatives entre le dolutégravir et la rilpivirine.

### *Influence de Juluca sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

#### *Influence du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

Le dolutégravir ne devrait pas influencer la pharmacocinétique de principes actifs qui sont des substrats des enzymes du cytochrome P450, de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) ou des transporteurs glycoprotéine P (Pgp), BCRP (breast cancer resistance protein), BSEP (bile salt export pump), OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP1B3, OCT 1 (organic cation transporter), MRP 2 (Multidrug-Resistance-associated-Protein) ou MRP4.

*In vitro*, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou une faible inhibition ( $CI_{50} > 50 \mu\text{M}$ ) des enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'UGT1A1 ou l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6, ou le CYP3A4. *In vivo*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat du CYP3A4. Compte tenu de ces résultats, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats de ces enzymes ou de ces transporteurs.

Dans les études sur les interactions, le dolutégravir n'a pas exercé d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique des médicaments suivants: ténofovir, ritonavir, méthadone, éfavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, étravirine, fosamprénavir, rilpivirine, bocéprévir, daclatasvir et contraceptifs oraux à base de norgestimate et d'éthinylestradiol.

*In vitro*, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal OCT2 ( $CI_{50} = 1,93 \mu\text{M}$ ) ainsi que les transporteurs MATE1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) ( $CI_{50} = 6,34 \mu\text{M}$ ) et MATE2-K ( $CI_{50} = 24,8 \mu\text{M}$ ). Conformément à l'exposition *in vivo*, le dolutégravir présente un faible potentiel d'inhibition *in vivo* du transport de substrats de MATE2-K. Le dolutégravir peut causer *in vivo* une augmentation des concentrations plasmatiques de principes actifs dont l'élimination dépend de l'OCT2 ou du MATE-1 (dofétilide, pilsicainide ou metformine) (voir le Tableau 1).

*In vitro*, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux OAT1 ( $CI_{50}$ :  $2,12 \mu\text{M}$ ) et OAT3 ( $CI_{50} = 1,97 \mu\text{M}$ ). Le dolutégravir n'a toutefois pas eu d'influence importante *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir et du para-aminohippurate, substrats de l'OAT. Les interactions médicamenteuses dues à une inhibition des transporteurs OAT1 sont donc peu probables. Les effets de l'inhibition de l'OAT3 n'ont pas été étudiés *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des principes actifs dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

#### *Influence de la rilpivirine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

Il est peu probable que la rilpivirine administrée à une dose de 25 mg une fois par jour ait des effets cliniquement significatifs sur l'exposition aux principes actifs métabolisés par les enzymes du CYP.

Les interactions médicamenteuses sont présentées dans le Tableau 1.

### *Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir/de la rilpivirine*

#### *Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir*

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes ou transporteurs peuvent théoriquement entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique.

L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments inhibiteurs de l'UGT1A1, de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, du CYP3A4 et/ou de la PGP peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues de dolutégravir (voir le Tableau 1).

*In vitro*, le dolutégravir n'est pas un substrat de l'OATP1B1, l'OATP1B3 ou l'OCT1 humains. Les principes actifs qui agissent uniquement sur ces molécules de transport ne devraient donc pas influencer la concentration plasmatique de dolutégravir.

Le dolutégravir ne doit pas être administré en même temps que des antiacides contenant des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Juluca au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides.

Les interactions médicamenteuses sont présentées dans le Tableau 1.

#### *Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de la rilpivirine*

La rilpivirine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 (CYP)3A. Par conséquent, les principes actifs qui induisent ou inhibent le CYP3A pourraient affecter la clairance de la rilpivirine (voir *Pharmacocinétique*). L'administration simultanée de la rilpivirine et de médicaments inducteurs du CYP3A pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine et donc réduire éventuellement l'effet thérapeutique de la rilpivirine. L'administration simultanée de la rilpivirine et de médicaments inhibiteurs du CYP3A pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine.

L'administration simultanée de la rilpivirine et de médicaments augmentant le pH gastrique pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine et donc réduire éventuellement l'effet thérapeutique de la rilpivirine.

Les interactions médicamenteuses sont présentées dans le Tableau 1.

#### *Médicaments allongeant l'intervalle QT*

Les informations disponibles sur le risque d'interactions pharmacodynamiques entre la rilpivirine et les principes actifs qui entraînent un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme sont limitées. Dans une étude menée chez des sujets sains, des doses supra-thérapeutiques de rilpivirine (75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour) ont entraîné un allongement de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme (voir *Propriétés/Effets*). La prudence est recommandée lors de l'association de Juluca avec un médicament connu pour provoquer des torsades de pointes.

Les interactions établies et théoriques avec une sélection de substances antirétrovirales et non antirétrovirales sont présentées dans le Tableau 1. La liste ci-dessous des interactions médicamenteuses ne prétend pas être exhaustive. Les recommandations reposent sur les

études d'interactions ou sur les prédictions d'interactions d'après l'ampleur attendue de l'interaction et/ou le potentiel d'effets indésirables sévères ou de perte d'efficacité. Juluca n'est pas censé être utilisé avec d'autres principes actifs antirétroviraux contre le VIH-1 et les informations ne sont données qu'à titre de référence.

Tableau 1: Interactions avec d'autres médicaments

Classe de principes actifs coadministrés Principe actif	Influence sur la concentration de dolutégravir, rilpivirine ou du principe actif coadministré*	Remarque clinique
<i>Principes actifs antirétroviraux contre le VIH-1</i>		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse: délavirdine, éfavirenz, étravirine, névirapine	Dolutégravir ↓ Rilpivirine ↓ (↑ avec délavirdine)	L'administration concomitante de Juluca et d'autres INNTI n'est pas recommandée.
Inhibiteur de la protéase (IP): atazanavir (ATV)	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180% ATV ↔  Rilpivirine ↑	L'atazanavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de la protéase: atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  ATV ↔ RTV ↔ Rilpivirine ↑	L'atazanavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de la protéase: tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  TPV ↔ RTV ↔ Rilpivirine ↑	Le tipranavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine et diminuer les concentrations de dolutégravir. L'administration concomitante de Juluca et de tipranavir/ritonavir n'est pas recommandée.



Classe de principes actifs coadministrés Principe actif	Influence sur la concentration de dolutégravir, rilpivirine ou du principe actif coadministré*	Remarque clinique
Inhibiteur de la protéase: fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  FPV ↔ RTV ↔ Rilpivirine ↑	Le fosamprénavir/ritonavir diminue les concentrations plasmatiques de dolutégravir; mais cet effet n'a pas causé de diminution de l'efficacité dans les études de phase III (données limitées). Le fosamprénavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine. Chez les patients infectés par un VIH-1 résistant aux inhibiteurs de l'intégrase, d'autres associations doivent être utilisées dans la mesure du possible.
Inhibiteur de la protéase: lopinavir/ritonavir (LPV+RTV) †	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>τ</sub> ↓ 6%  LPV ↔ RTV ↔  Rilpivirine ↑ ASC ↑ 52% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>min</sub> ↑ 74%	L'administration concomitante de rilpivirine et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes du CYP3A). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de la protéase: darunavir/ritonavir (DRV+RTV) †	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  DRV ↔ RTV ↔  Rilpivirine ↑ ASC ↑ 130% C <sub>max</sub> ↑ 79% C <sub>min</sub> ↑ 178%	L'administration concomitante de rilpivirine et de darunavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine (inhibition des enzymes du CYP3A). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse: fumarate de ténofovir disoproxil†	Dolutégravir ↔ ASC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8%  Effet du dolutégravir:	Le ténofovir n'a pas exercé d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Classe de principes actifs coadministrés Principe actif	Influence sur la concentration de dolutégravir, rilpivirine ou du principe actif coadministré*	Remarque clinique
	<p>Ténofovir ↔            ASC ↑ 12%            C<sub>max</sub> ↑ 9%            C<sub>τ</sub> ↑ 19%</p> <p>Rilpivirine ↔</p> <p>Effet de la rilpivirine: Ténofovir ↑            ASC ↑ 23%            C<sub>max</sub> ↑ 19%            C<sub>min</sub> ↑ 24%</p>	
<i>Autres principes actifs antiviraux</i>		
Daclatasvir	<p>Dolutégravir ↔            ASC ↑ 33%            C<sub>max</sub> ↑ 29%            C<sub>τ</sub> ↑ 45%</p> <p>Daclatasvir ↔            Rilpivirine ↔</p>	Le daclatasvir ne devrait pas exercer d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de daclatasvir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Autres principes actifs</i>		
Dofétilide Pilsicaïnide	<p>Effet du dolutégravir:            Dofétilide ↑            Pilsicaïnide ↑</p>	L'administration concomitante de Juluca et de dofétilide ou de pilsicaïnide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale de concentrations élevées de dofétilide ou de pilsicaïnide.
Anticonvulsivants: carbamazépine oxcarbazépine phénytoïne phénobarbital	<p>Effet de la carbamazépine:            Dolutégravir ↓            ASC ↓ 49%            C<sub>max</sub> ↓ 33%            C<sub>τ</sub> ↓ 73%</p> <p>Rilpivirine ↓</p>	Les inducteurs métaboliques peuvent fortement diminuer les concentrations plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique. L'administration concomitante de Juluca et de ces inducteurs métaboliques est contre-indiquée.
Préparations à base de plantes: millepertuis ( <i>Hypericum</i> )	<p>Dolutégravir ↓            Rilpivirine ↓</p>	L'administration concomitante de Juluca et de produits contenant du millepertuis peut fortement diminuer les concentrations plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine, ce

Classe de principes actifs coadministrés Principe actif	Influence sur la concentration de dolutégravir, rilpivirine ou du principe actif coadministré*	Remarque clinique
<i>perforatum</i> )		qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique. L'administration concomitante de Juluca et de produits contenant du millepertuis est contre-indiquée.
Inhibiteurs de la pompe à protons: oméprazole† lansoprazole rabéprazole pantoprazole ésoméprazole	Dolutégravir ↔  Rilpivirine (par l'oméprazole) ASC ↓ 40% C <sub>max</sub> ↓ 40% C <sub>min</sub> ↓ 33%  Oméprazole (par la rilpivirine) ASC ↓ 14% C <sub>max</sub> ↓ 14% C <sub>min</sub> NA	Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent fortement diminuer les concentrations plasmatiques de rilpivirine, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique. L'administration concomitante de Juluca et d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée.
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> : famotidine† cimétidine nizatidine ranitidine	Dolutégravir ↔  Rilpivirine: Prise de la famotidine 12 heures avant la rilpivirine ASC ↓ 9% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>min</sub> NA  Prise de la famotidine 2 heures avant la rilpivirine ASC ↓ 76% C <sub>max</sub> ↓ 85% C <sub>min</sub> NA  Prise de la famotidine 4 heures après la rilpivirine ASC ↑ 13% C <sub>max</sub> ↑ 21% C <sub>min</sub> NA	Les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> peuvent fortement diminuer les concentrations plasmatiques de rilpivirine. Juluca doit être pris au moins 4 heures avant ou au moins 12 heures après la prise d'antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> .
Antiacides (p. ex. hydroxyde d'aluminium-	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74%	La prudence est de mise, car l'administration concomitante peut fortement diminuer les concentrations plasmatiques de

Classe de principes actifs coadministrés Principe actif	Influence sur la concentration de dolutégravir, rilpivirine ou du principe actif coadministré*	Remarque clinique
magnésium et/ou carbonate de calcium)	$C_{max}$ ↓ 72% $C_{24}$ ↓ 74% Rilpivirine ↓	dolutégravir/rilpivirine, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique. Juluca doit être pris au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides.
Suppléments de calcium ou de fer (non antiacides)	Calcium: Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% $C_{max}$ ↓ 37% $C_{24}$ ↓ 39%  Fer: Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% $C_{max}$ ↓ 57% $C_{24}$ ↓ 56%	Il est recommandé de prendre Juluca au moins 4 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments de calcium ou de suppléments de fer non antiacides, ou bien de les prendre ensemble avec un repas.
Metformine	Administration concomitante avec le dolutégravir: Metformine ↑ ASC ↑ 79% $C_{max}$ ↑ 66%  Administration concomitante avec la rilpivirine: Metformine ↔ ASC ↔ $C_{max}$ ↔ $C_{min}$ NA	L'administration concomitante de dolutégravir a augmenté les concentrations plasmatiques de metformine. Un ajustement de la dose de metformine doit être envisagé au début et à la fin d'une coadministration de Juluca et de metformine, afin de maintenir le contrôle de la glycémie.
Rifampicine† Rifapentine	Dolutégravir ↓ (par la rifampicine) ASC ↓ 54% $C_{max}$ ↓ 43% $C_{\tau}$ ↓ 72%  Rifampicine ↔  Rilpivirine ↓ (par la rifampicine) ASC ↓ 80% $C_{max}$ ↓ 69% $C_{min}$ ↓ 89%	La rifampicine et la rifapentine peuvent fortement diminuer les concentrations plasmatiques de dolutégravir/rilpivirine, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique. L'administration concomitante de Juluca et de rifampicine ou de rifapentine est contre-indiquée.
Rifabutine	Dolutégravir ↔  Rifabutine ↔	La rifabutine a diminué les concentrations plasmatiques de rilpivirine. Lorsque Juluca est coadministré avec la rifabutine, une dose

Classe de principes actifs coadministrés Principe actif	Influence sur la concentration de dolutégravir, rilpivirine ou du principe actif coadministré*	Remarque clinique
	<p>Rilpivirine (25 mg) ↓ ASC ↓ 42% C<sub>max</sub> ↓ 31% C<sub>min</sub> ↓ 48%</p> <p>Rilpivirine (50 mg) ↔ (par rapport à 25 mg de rilpivirine seule) ASC ↑ 16% C<sub>max</sub> ↑ 43% C<sub>min</sub> ↔</p>	<p>supplémentaire de 25 mg de rilpivirine par jour doit être prise en même temps que Juluca. Lorsque l'administration concomitante de rifabutine est arrêtée, il convient d'arrêter également la prise de la dose supplémentaire de 25 mg de rilpivirine.</p>
Dexaméthasone (systémique, sauf en cas d'administration d'une dose unique)	<p>Rilpivirine ↓  Dolutégravir ↔</p>	<p>La dexaméthasone peut fortement diminuer les concentrations plasmatiques de rilpivirine, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique. L'administration concomitante de Juluca et de dexaméthasone est contre-indiquée, sauf en cas d'administration d'une dose unique. Des alternatives doivent être envisagées, en particulier en cas d'utilisation à long terme.</p>
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol [EE] et norelgestromine [NGMN])  Noréthindrone	<p>Effet du dolutégravir: EE ↔ ASC ↑ 3% C<sub>max</sub> ↓ 1% C<sub>τ</sub> ↑ 2%</p> <p>Effet du dolutégravir: NGMN ↔ ASC ↓ 2% C<sub>max</sub> ↓ 11% C<sub>τ</sub> ↓ 7%</p> <p>Effet de la rilpivirine: EE ↔ ASC ↔ C<sub>max</sub> ↑ 17% C<sub>min</sub> ↔</p>	<p>L'association dolutégravir/rilpivirine n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques d'éthinyloestradiol et de norelgestromine/noréthindrone. Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire en cas de coadministration avec Juluca.</p>

Classe de principes actifs coadministrés Principe actif	Influence sur la concentration de dolutégravir, rilpivirine ou du principe actif coadministré*	Remarque clinique
	Effet de la rilpivirine: Noréthindrone ↔ ASC ↔ C <sub>max</sub> ↔ C <sub>min</sub> ↔	
Méthadone	Effet du dolutégravir: Méthadone ↔ ASC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>τ</sub> ↓ 1%  Effet de la rilpivirine: Méthadone ↓ ASC ↓ 16% C <sub>max</sub> ↓ 14% C <sub>τ</sub> ↓ 22%	L'association dolutégravir/rilpivirine n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de méthadone. Aucun ajustement de la dose de méthadone n'est nécessaire en cas de coadministration avec Juluca. Toutefois, une surveillance clinique est recommandée, car le traitement d'entretien par la méthadone doit éventuellement être ajusté chez certains patients.
Antimycosiques azolés: kétoconazole† fluconazole itraconazole posaconazole voriconazole	Dolutégravir ↔  Rilpivirine (par le kétoconazole) ASC ↑ 49% C <sub>max</sub> ↑ 30% C <sub>min</sub> ↑ 76%  Kétoconazole (par la rilpivirine) ASC ↓ 24% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>min</sub> ↓ 66%	Les antimycosiques azolés peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Clarithromycine Érythromycine	Dolutégravir ↔  Rilpivirine ↑	La clarithromycine et l'érythromycine peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rilpivirine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Des alternatives doivent si possible être envisagées, par exemple l'azithromycine.

\* Lorsque des paramètres pharmacocinétiques figurent dans ce tableau, l'interaction entre le dolutégravir et/ou la rilpivirine et le principe actif respectif a été évaluée dans une étude

clinique. Toutes les autres interactions médicamenteuses présentées dans ce tableau sont celles prédites.

† Cette étude d'interaction a été réalisée avec une dose de rilpivirine supérieure à celle recommandée afin de mesurer l'effet maximal sur le médicament administré simultanément.

Abréviations: ↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucune modification significative; ASC = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps;  $C_{max}$  = concentration maximale observée,  $C_{min}$  = concentration minimale observée,  $C_{\tau}$  = concentration à la fin de l'intervalle d'administration; NA=non évaluée

## **Grossesse/Allaitement**

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer qui prennent Juluca doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

### *Grossesse*

Juluca ne doit pas être utilisé chez les femmes qui prévoient une grossesse.

Chez les femmes en âge de procréer, on effectuera un test de grossesse avant le début du traitement par Juluca et on exclura une grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer qui prennent Juluca d'appliquer une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement. Aux femmes chez lesquelles une grossesse au premier trimestre est constatée pendant la prise de Juluca, il est recommandé de changer de traitement pour une alternative appropriée, pour autant qu'il y en ait à disposition.

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée portant sur l'utilisation de dolutégravir et de rilpivirine chez la femme enceinte n'a été réalisée.

L'analyse préliminaire d'une étude en cours portant sur l'observation de l'issue des grossesses, menée au Botswana, a montré 4 cas d'anomalies du tube neural jusqu'en mai 2018 chez 426 nourrissons (incidence: 0,9%) nés de mères ayant reçu un traitement à base de dolutégravir au moment de la conception. Aucun des nouveau-nés des 2824 femmes incluses dans la même étude qui avaient commencé un traitement par le dolutégravir pendant la grossesse n'a présenté d'anomalie du tube neural. Aucun lien de causalité n'a été démontré entre ces événements et l'utilisation du dolutégravir. L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale est de 0,05-0,1% des naissances vivantes. Étant donné que les anomalies du tube neural surviennent durant les 4 premières semaines du développement fœtal (au moment de la fermeture du tube neural), ce risque potentiel toucherait les femmes exposées au dolutégravir au moment de la conception ou au début de la grossesse.

Un registre des grossesses sous traitement antirétroviral a été établi pour surveiller les données maternelles et fœtales des femmes enceintes (<http://www.apregistry.com>). Il s'agit d'une étude observationnelle prospective avec enregistrement facultatif de l'exposition, destinée à recueillir et à évaluer des données sur l'issue des grossesses sous antirétroviraux. Le nombre d'expositions à la rilpivirine, disponibles pendant le premier trimestre de la grossesse, est suffisant pour pouvoir démontrer un doublement du risque de malformations congénitales générales. Aucune élévation de ce risque n'a été constatée à ce jour.

On dispose de données limitées issues de l'administration de la rilpivirine (25 mg une fois par jour) en association avec d'autres antirétroviraux chez 19 femmes enceintes, pendant les

deuxième et troisième trimestres de la grossesse ainsi que durant le post-partum. Les données pharmacocinétiques disponibles de 15 femmes montrent que l'exposition totale (ASC) à la rilpivirine dans le cadre d'un traitement antirétroviral pendant la grossesse était inférieure à celle observée durant le post-partum (6 à 12 semaines) (voir *Pharmacocinétique*). Durant la grossesse, 10 des 12 participantes qui avaient terminé l'étude étaient virologiquement supprimées à la fin de l'étude. Chez les deux autres participantes, une augmentation de la charge virale n'a été observée que durant le post-partum, chez l'une d'entre elles, il existe des doutes quant à l'adhésion au traitement. En raison du faible nombre de cas, aucune conclusion concernant l'efficacité ne peut être formulée. Dans 2 études cliniques publiées (IMPAACT P1026, PANNA) incluant 48 femmes enceintes au total (dont 46 pour lesquelles on dispose de données pharmacocinétiques), des résultats similaires ont été obtenus concernant la pharmacocinétique et l'efficacité.

Compte tenu

- de la fréquence accrue, inexpliquée à ce jour, d'anomalies du tube neural chez les nourrissons dont les mères avaient reçu un traitement antirétroviral contenant du dolutégravir au moment de la conception (voir plus haut);
- de l'exposition réduite à la rilpivirine pendant la grossesse (voir *Pharmacocinétique*);
- de l'impossibilité d'administrer une dose supérieure de rilpivirine avec Juluca et de l'absence d'expérience de doses de rilpivirine plus élevées chez les femmes enceintes et
- de l'expérience très limitée de l'utilisation de Juluca pendant la grossesse en général (voir ci-dessus),

il est recommandé chez les patientes qui débutent une grossesse pendant le traitement par Juluca de changer de traitement anti-VIH, sauf s'il n'y a pas d'autre méthode thérapeutique appropriée.

Dans les études de toxicité sur la reproduction menées avec le dolutégravir chez l'animal, aucun effet défavorable sur le développement, y compris aucune anomalie du tube neural, n'a été identifié. Des essais chez l'animal ont montré que le dolutégravir traverse la barrière placentaire (voir *Données précliniques*).

Des études menées avec la rilpivirine chez le rat et le lapin n'ont pas montré de signes de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, d'effets sur la fonction de reproduction ou de tératogénicité (voir *Données précliniques*).

### *Allaitement*

D'après les recommandations d'experts en santé, les femmes infectées par le VIH doivent dans la mesure du possible renoncer à allaiter leurs enfants pour éviter une transmission du VIH. Bien que cela ne soit pas démontré chez l'être humain, on doit supposer sur la base des expérimentations animales que le dolutégravir passe dans le lait maternel. On ignore si la rilpivirine passe dans le lait maternel. En raison du risque de transmission du VIH et des éventuels effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Juluca.



### *Fertilité*

Il n'existe pas d'informations sur les effets du dolutégravir et/ou de la rilpivirine sur la fertilité des hommes et des femmes. Les expérimentations animales n'ont montré aucune influence du dolutégravir ou de la rilpivirine sur la fertilité masculine ou féminine (*voir Données précliniques*).

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

Aucune étude n'a été effectuée concernant l'influence de Juluca sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Juluca doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

### **Effets indésirables**

Juluca contenant du dolutégravir et de la rilpivirine, on peut donc s'attendre aux effets indésirables (EI) observés avec chacun des principes actifs (Tableau 2).

Les effets indésirables sont des événements indésirables pour lesquels une évaluation détaillée des informations disponibles sur cet événement suggère un lien plausible avec le médicament. Dans des cas isolés, un lien de causalité fiable peut ne pas être établi. En outre, il faut noter que la fréquence des effets indésirables observée dans les études cliniques ne peut pas être directement comparée à la fréquence rapportée dans les études cliniques menées avec d'autres médicaments, car les études cliniques sont réalisées dans des conditions très différentes. En outre, la fréquence des effets indésirables rapportée dans les études cliniques ne correspond pas forcément à la fréquence observée dans la pratique clinique.

Les effets indésirables (EI) observés dans une analyse des données cumulées des études cliniques de phase IIb et de phase III avec les principes actifs pris séparément sont indiqués ci-dessous par classes de systèmes d'organes de MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), occasionnels ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) et très rares ( $< 1/10\ 000$ ), y compris cas isolés rapportés.

Les EI de l'association de dolutégravir et de rilpivirine, identifiés dans une analyse des données cumulées d'études cliniques de phase III (SWORD-1 et SWORD-2) ont concordé avec le profil et la sévérité des EI des principes actifs pris séparément et utilisés avec d'autres antirétroviraux. Au cours du traitement par l'association de dolutégravir et de rilpivirine, aucun EI supplémentaire ni aucune augmentation de la fréquence ou de la sévérité des EI n'ont été enregistrés. Les EI liés au traitement et observés dans l'analyse cumulée des études SWORD-1 et SWORD-2 chez au moins 2% des sujets inclus dans les bras traités étaient des diarrhées et des céphalées.

Tableau 2 Effets indésirables des différents principes actifs de Juluca

Systeme	Fréquence*	DTG	RPV
Affections du système immunitaire	Occasionnels	Hypersensibilité ( <i>voir Mises en garde et précautions</i> ) Syndrome de restauration immunitaire	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquents		Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Fréquents	Insomnie Rêves anormaux Dépression, anxiété	Dépression Insomnie Rêves anormaux Troubles du sommeil
	Occasionnels	Idées suicidaires ou tentatives de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou d'affection psychiatrique)	Humeur dépressive
Affections du système nerveux	Très fréquents	Céphalées	
	Fréquents	Sensations vertigineuses	Céphalées Sensations vertigineuses
	Occasionnels		Somnolence
Affections gastro-intestinales	Très fréquents	Nausées Diarrhées	
	Fréquents	Douleurs abdominales Vomissements Flatulences Douleur abdominale haute Gêne abdominale	Douleurs abdominales Nausées Vomissements
	Occasionnels		Gêne abdominale

Affections hépatobiliaires	Fréquents		Augmentation des transaminases
	Occasionnels	Hépatite	
Affections de la peau	Fréquents	Éruption cutanée Prurit	Éruption cutanée
Troubles généraux	Fréquents	Abattement	Abattement

\* La fréquence attribuée repose sur la fréquence maximale observée dans les études SWORD cumulées ou dans les études réalisées avec chacun des principes actifs.

### *Anomalies biologiques*

Les anomalies biologiques/une sélection d'anomalies biologiques avec aggravation par rapport à la valeur initiale et représentant la toxicité de sévérité maximale chez au moins 2% des sujets sont présentées dans le Tableau 3.

*Tableau 3 - Anomalies biologiques sélectionnées (classes 2 et 3 jusqu'à 4; semaine 48, analyses cumulées) dans les études SWORD-1 et SWORD-2*

Paramètres biologiques	Dolutégravir + rilpivirine (N=513)	Traitement antiviral en cours (CAR) (N=511)
ALAT grade 2 (>2,5-5x LSN) Grade 3-4 (>5,0x LSN)	2% <1%	<1% <1%
ASAT grade 2 (>2,5-5x LSN) Grade 3-4 (>5,0x LSN)	<1% <1%	2% <1%
Bilirubine totale Grade 2 (1,6-2,5x LSN) Grade 3-4 (>2,5x LSN)	2% 0%	4% 3%
Créatine kinase Grade 2 (6,0-9,9x LSN) Grade 3-4 (≥10,0x LSN)	<1% 1%	<1% 2%
Hyperglycémie Grade 2 (126-250 mg/dl) Grade 3-4 (>250 mg/dl)	4% <1%	5% <1%
Lipase Grade 2 (>1,5-3,0x LSN) Grade 3-4 (>3,0x LSN)	5% 2%	5% 2%

LSN = limite supérieure de la normale

Modifications de la créatinine sérique: le dolutégravir et la rilpivirine augmentent la créatinine sérique par inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine, sans affecter la fonction rénale glomérulaire (voir *Propriétés/Effets/Effets sur la fonction rénale*). Des augmentations de la créatinine sérique sont survenues dans les 4 premières semaines du traitement par l'association de dolutégravir et de rilpivirine, puis les valeurs sont restées stables pendant 48 semaines. Après 48 semaines de traitement par l'association de dolutégravir et de rilpivirine, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale était de 0,093 mg par dl

(intervalle: de -0,30 à 0,58 mg par dl). Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Lipides sériques: à la semaine 48, le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol, les triglycérides et le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol étaient comparables entre les bras de traitement.

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune donnée issue d'études cliniques menées avec l'association de dolutégravir et de rilpivirine chez l'enfant et l'adolescent.

#### *Co-infection par le virus de l'hépatite B ou C*

Chez les patients traités par le dolutégravir et la rilpivirine, et co-infectés par le virus de l'hépatite C, l'incidence de l'augmentation des paramètres hépatiques (grade 1) était supérieure à celle observée chez les patients non co-infectés. L'association de dolutégravir et de rilpivirine n'a pas été évaluée chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B.

#### *Données post-commercialisation*

Outre les effets indésirables provenant des données d'études cliniques, les effets indésirables observés depuis la commercialisation pendant l'utilisation du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux sont présentés ci-dessous. Ces événements ont été inclus en raison de leur lien de causalité potentiel avec le dolutégravir.

*Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:* occasionnels: arthralgies, myalgies

*Investigations:* occasionnels: prise de poids

L'événement suivant a été rapporté au cours d'un traitement contenant du dolutégravir. La contribution du dolutégravir est peu claire dans ce cas.

*Affections hépatobiliaires:* Défaillance hépatique aiguë avec transplantation hépatique et pouvant aller jusqu'au décès (*voir Mises en garde et précautions*)

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères, y compris syndrome DRESS

## **Surdosage**

### *Signes et symptômes*

Les données concernant le surdosage de Juluca ou de chacun des principes actifs, le dolutégravir et la rilpivirine, sont limitées.

### *Traitement*

La marche à suivre dépend de l'indication clinique ou le cas échéant, des recommandations du centre d'information toxicologique national.

Aucune thérapie spécifique n'est disponible pour le traitement d'un surdosage de Juluca. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié, comprenant une surveillance adéquate, le contrôle des signes vitaux et des paramètres de l'ECG (intervalle QT) ainsi que la surveillance de l'état clinique. Du charbon activé peut être administré pour éliminer le médicament non absorbé. Le dolutégravir et la rilpivirine étant fortement liés aux

protéines plasmatiques, il est peu probable qu'ils soient éliminés de manière significative par dialyse.

### **Propriétés/Effets**

Code ATC: J05AR21

#### *Mécanisme d'action*

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH. Dans des tests biochimiques de transfert de brin avec de l'intégrase purifiée du VIH-1 et de l'ADN prétraité comme substrat, les valeurs de  $CI_{50}$  étaient de 2,7 et de 12,6 nM. *In vitro*, le dolutégravir se dissocie lentement du centre actif du complexe ADN-intégrase du VIH de type sauvage ( $t_{1/2}$  = 71 heures).

La rilpivirine est un analogue de la diarylpyrimidine du groupe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. L'activité de la rilpivirine est médiée par une inhibition non compétitive de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1. La rilpivirine n'inhibe pas les ADN-polymérases cellulaires humaines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ .

#### *Activité antivirale sur des cellules en culture*

Le dolutégravir a présenté une activité antivirale contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage avec des valeurs de  $CE_{50}$  (concentration moyenne de principe actif permettant d'inhiber la réplication virale de 50%) comprises entre 0,5 nM (0,21 ng par ml) et 2,1 nM (0,85 ng par ml) dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) et les cellules MT-4.

Dans un test pour évaluer la sensibilité de l'intégrase virale, pour lequel on a utilisé les régions codant pour l'intégrase de 13 isolats cliniquement différents du sous-type B, la puissance de l'effet antiviral du dolutégravir contre les souches de laboratoire était comparable, avec une  $CE_{50}$  moyenne de 0,52 nM. Dans un test sur des cellules PBMC avec un nombre total de 24 isolats cliniques de VIH-1 (groupe M [sous-types A, B, C, D, E, F et G] et groupe O) et de 3 isolats cliniques de VIH-2, la  $CE_{50}$  (moyenne géométrique) était de 0,20 nM (allant de 0,02 à 2,14 nM) pour les isolats de VIH-1 et de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61 nM) pour les isolats cliniques de VIH-2.

La rilpivirine a présenté une activité contre les souches de laboratoire de VIH-1 de type sauvage dans une lignée de lymphocytes T lors d'une infection aiguë, avec une valeur médiane de  $CE_{50}$  pour le VIH-1/IIIB de 0,73 nM (0,27 ng pro ml). Bien que la rilpivirine ait présenté une activité *in vitro* limitée contre le VIH-2 avec des valeurs de  $CE_{50}$  comprises entre 2510 et 10 830 nM, la rilpivirine n'est pas recommandée pour le traitement des infections par le VIH-2, étant donné l'absence de données cliniques.

La rilpivirine a également montré une activité antivirale contre un nombre important d'isolats primaires du VIH-1 du groupe M (sous-types A, B, C, D, F, G, H) avec des valeurs médianes de  $CE_{50}$  comprises entre 0,07 et 1,01 nM, et du groupe O avec des valeurs médianes de  $CE_{50}$  comprises entre 2,88 et 8,45 nM.

### *Efficacité antivirale en association avec d'autres principes actifs antiviraux*

Aucun médicament présentant une efficacité anti-VIH inhérente n'a exercé une activité antagoniste contre le dolutégravir (études *in vitro* sur microplaque pour les associations avec: abacavir, adéfovir, amprénavir, éfavirenz, enfuvirtide, lopinavir, maraviroc, névirapine, raltégravir et stavudine). Par ailleurs, les principes actifs antiviraux sans efficacité inhérente contre le VIH (ribavirine) n'ont manifestement aucune influence sur l'efficacité du dolutégravir.

Aucun médicament présentant une efficacité anti-VIH inhérente n'a exercé une activité antagoniste contre la rilpivirine (abacavir, amprénavir, atazanavir, darunavir, didanosine, éfavirenz, emtricitabine, enfuvirtide, étravirine, indinavir, lamivudine, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, névirapine, raltégravir, ritonavir, saquinavir, stavudine, ténofovir, tipranavir et zidovudine).

L'association de dolutégravir et de rilpivirine a été évaluée dans une étude *in vitro* avec l'association des deux médicaments et n'a pas montré d'interactions antagonistes.

### *Effet du sérum humain et des protéines sériques*

Dans des études *in vitro*, on a constaté sur des cellules PBMC une modification d'un facteur de 75 de la CE<sub>50</sub> du dolutégravir en présence de sérum humain pur à 100% (méthode par extrapolation). La CE<sub>90</sub> ajustée pour les protéines sériques (CE<sub>90</sub>-AP) a été estimée à 64 ng/ml. La concentration minimale de dolutégravir après administration d'une dose unique de 50 mg chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur d'intégrase était de 1,20 µg/ml, soit 19 fois supérieure à la CE<sub>90</sub>-AP estimée.

### *Résistance in vitro*

Isolement à partir du VIH-1 de type sauvage et activité contre les souches résistantes: aucun virus hautement résistant au dolutégravir n'a été observé lors du passage de la souche IIB en milieu de culture pendant 112 jours. La variation maximale de la sensibilité (fold change, FC) des populations virales après le passage était de 4,1, avec des substitutions d'acides aminés en positions conservées S153Y et S153F sur le gène de l'IN. Dans le cas d'un passage au dolutégravir de la souche NL432 du VIH-1 de type sauvage, on a observé le jour 56 des substitutions E92Q (FC de la population virale soumise au passage: 3,1) et G193E (FC de la population virale soumise au passage: 3,2). Des passages supplémentaires des sous-types sauvages B, C et A/G du virus en présence de dolutégravir ont entraîné la sélection de R263K, G118R et S153T.

Des souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en cultures cellulaires à partir de VIH-1 de type sauvage de différentes origines et de différents sous-types ainsi qu'à partir de VIH-1 résistants aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés les plus fréquentes qui se sont développées ont été: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I. La résistance à la rilpivirine a été définie comme un FC de la CE<sub>50</sub> supérieure au seuil biologique (cut-off) de l'essai.

### *Résistance in vivo*

Le nombre de sujets ayant rempli les critères d'échec virologique confirmé (CVW) définis dans le protocole était faible dans les études combinées SWORD-1 et SWORD-2. Deux sujets de chaque groupe de traitement ont rempli les critères de CVW à tout moment jusqu'à la semaine 48. La substitution K101K/E associée à la résistance aux INNTI, sans diminution de la sensibilité à la rilpivirine (FC=1,2), a été observée chez un sujet qui présentait des problèmes d'adhésion au traitement et qui recevait l'association de dolutégravir et de rilpivirine. Aucune

résistance à l'intégrase n'a été observée. La charge virale de ce sujet était de 1 059 771 copies/ml à la visite d'échec virologique présumé, avait diminué à 1018 copies/ml à la visite de confirmation après la reprise du traitement par l'association de dolutégravir et de rilpivirine et était <50 copies/ml à la visite de sortie de l'étude. Aucune substitution associée à une résistance n'a été constatée chez les trois autres sujets qui remplissaient les critères de CVW.

Patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et traités par le dolutégravir: dans les études menées chez les patients naïfs de traitement, aucune souche présentant des mutations associées à une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase ou des résistances au traitement de fond par INTI, liées au traitement, n'a été observée sous 50 mg de dolutégravir une fois par jour.

Patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et traités par la rilpivirine: dans l'analyse combinée de l'échec virologique à 96 semaines, avec une charge virale initiale  $\leq 100\,000$  copies/ml et une résistance à la rilpivirine (n = 5), les patients ont présenté une résistance croisée à l'éfavirenz (n = 3), l'étravirine (n = 4) et la névirapine (n = 1).

#### *Résistance croisée*

Virus présentant des mutations de résistance aux INI (produits par mutagenèse dirigée): l'activité du dolutégravir a été évaluée contre un groupe de 60 isolats VIH-1 présentant des mutations de résistance aux INI (28 avec des substitutions uniques et 32 avec 2 substitutions ou plus). Les substitutions uniques de résistance aux INI T66K, I151L et S153Y étaient associées à une réduction de la sensibilité au dolutégravir de plus de 2 fois (intervalle: de 2,3 à 3,6 fois par rapport à la valeur de référence). Les associations de substitutions multiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ou K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 et les substitutions E138/G140/Q148 étaient associées à une réduction de la sensibilité au dolutégravir de plus de 2 fois (intervalle: de 2,5 à 21 fois par rapport à la valeur de référence).

Virus présentant des mutations de résistance aux INNTI (produits par mutagenèse dirigée): dans un groupe de 67 souches de laboratoire de VIH-1 recombinantes, présentant une substitution d'acides aminés au niveau de la TI, à des positions associées à une résistance aux INNTI, y compris les substitutions les plus fréquemment observées K103N et Y181C, la rilpivirine a présenté une activité antivirale ( $FC \leq$  seuil biologique) contre 64 (96%) de ces souches. Les substitutions uniques d'acides aminés, associées à une perte de sensibilité à la rilpivirine, étaient les suivantes: K101P, Y181I et Y181V. La substitution K103N seule n'a pas entraîné de diminution de la sensibilité à la rilpivirine, mais son association à L100I a réduit de 7 fois la sensibilité à la rilpivirine.

En prenant en compte l'ensemble des données *in vitro* et *in vivo* disponibles, il est probable que les substitutions d'acides aminés suivantes, lorsqu'elles sont présentes au début du traitement, diminuent l'activité de la rilpivirine: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I ou M230L.

Isolats cliniques recombinants: l'activité du dolutégravir a été testée contre 705 isolats recombinants résistants au raltégravir issus de la pratique clinique; 93,9% (662/705) des isolats présentaient un  $FC \leq 10$  pour le dolutégravir et 1,8% un  $FC > 25$  pour le DTG. Les isolats porteurs de mutations aux positions Y143 et N155 ont présenté un FC moyen respectivement de 1,2 et 1,5, tandis que les FC moyens des isolats porteurs de la mutation

Q148 + 1 mutation et des isolats porteurs de la mutation Q148 +  $\geq 2$  mutations étaient respectivement de 4,8 et 6,0.

62% des 4786 isolats cliniques de VIH-1 recombinants, résistants à l'éfavirenz et/ou à la névirapine, sont restés sensibles à la rilpivirine (FC  $\leq$  seuil biologique).

#### *Effets sur l'électrocardiogramme*

Dans une étude randomisée croisée, contrôlée contre placebo, 42 sujets sains ont reçu de manière aléatoire des doses uniques orales de placebo, de dolutégravir 250 mg en suspension (exposition correspondant environ au triple de l'exposition à l'état d'équilibre avec 50 mg par jour) ou de moxifloxacine (400 mg, substance de comparaison active). Le dolutégravir n'a pas causé d'allongement de l'intervalle QTc pendant la période de 24 h suivant son administration. Après ajustement en fonction de la valeur initiale et du placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc d'après la méthode de correction de Fridericia (QTcF) était de 1,99 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95%: 4,53 ms).

L'effet de la rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour sur l'intervalle QTcF a été évalué au cours d'une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo et par substance active (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 60 adultes sains. La rilpivirine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour n'est pas associée à un effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc.

Lorsque des posologies supra-thérapeutiques de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour de rilpivirine ont été étudiées chez des adultes sains, les différences moyennes maximales ajustées en fonction du temps (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, après ajustement des valeurs initiales, ont été respectivement de 10,7 (15,3) et 23,3 (28,4) ms. L'administration à l'état d'équilibre de la rilpivirine à la dose de 75 mg une fois par jour et 300 mg une fois par jour a entraîné respectivement une  $C_{\max}$  moyenne environ 2,6 fois et 6,7 fois plus élevée que la  $C_{\max}$  moyenne observée à l'état d'équilibre avec la dose recommandée de 25 mg une fois par jour de rilpivirine.

#### *Effets sur la fonction rénale*

L'influence du dolutégravir sur la clairance de la créatinine sérique (ClCr), le débit de filtration glomérulaire (DFG, déterminé à l'aide d'iohéxol) et le débit plasmatique rénal effectif (ERPF, effective renal plasma flow, déterminé à l'aide de p-aminohippurate) a été évaluée dans une étude randomisée, réalisée en ouvert, avec contrôle versus placebo, auprès de 37 sujets sains, en trois groupes parallèles. Les participants ont reçu pendant 14 jours Tivicay 50 mg 1 fois par jour (n = 12), Tivicay 50 mg 2 fois par jour (n = 13) ou un placebo 1 fois par jour (n = 12). Une légère diminution de la ClCr a été observée au cours de la première semaine sous dolutégravir, comme c'était également le cas dans les études cliniques. Aucune des deux doses de dolutégravir n'a eu un impact significatif sur le DFG ou sur l'ERPF. Ces données confirment les résultats des études *in vitro*, suggérant que les légères augmentations du taux de créatinine observées dans les études cliniques sont dues à une inhibition non pathologique du transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) (responsable de la sécrétion tubulaire de la créatinine) dans les tubules proximaux.

#### *Effets sur les os*

Dans une sous-étude DEXA, la densité minérale osseuse (DMO) moyenne a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 48 (1,34% hanche totale et 1,46% colonne lombaire) chez



les sujets qui étaient passés au traitement par l'association de dolutégravir et de rilpivirine, comparé aux sujets qui avaient poursuivi le traitement par un schéma antirétroviral contenant du TDF (0,05% hanche totale et 0,15% colonne lombaire; respectivement  $p = 0,014$  et  $p = 0,039$ ).

### *Efficacité clinique*

L'efficacité de Juluca repose sur les données de 2 études contrôlées, randomisées, ouvertes (SWORD-1 [201636] et SWORD-2 [201637]) menées auprès de patients présentant une suppression virologique chez lesquels le traitement antirétroviral en cours (CAR, current antiretroviral regimen) a été remplacé par l'association de dolutégravir et de rilpivirine. Les sujets ont été inclus s'ils recevaient leur premier ou deuxième traitement antirétroviral, n'avaient pas d'antécédent d'échec virologique, ni de résistance connue ou suspectée aux médicaments antirétroviraux et présentaient une suppression virologique stable (ARN du VIH-1 <50 copies/ml) pendant au moins 6 mois avant l'inclusion. Les sujets disposaient également d'au moins deux mesures consignées d'un taux plasmatique d'ARN du VIH <50 copies/ml dans les 12 mois précédant l'inclusion: une mesure dans les 6 à 12 mois précédant l'inclusion et une mesure dans les 6 mois précédant l'inclusion.

Les études SWORD-1 et SWORD-2 sont des études de non-infériorité de phase III, identiques, de 148 semaines, randomisées, multicentriques, avec des groupes parallèles. Au total, 1024 patients adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu un traitement antirétroviral suppressif stable (comprenant 2 INTI plus soit un INI soit un INNTI soit un IP) ont été traités dans le cadre de ces études. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour poursuivre leur CAR ou passer à un traitement associant les deux principes actifs dolutégravir et rilpivirine administrés une fois par jour. À la semaine 52, les patients assignés initialement à la poursuite du CAR et présentant une suppression virologique prolongée ont été passés à l'association de dolutégravir et de rilpivirine et ont été suivis jusqu'à la semaine 148. Le critère d'efficacité principal des études SWORD était la proportion de patients présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48 (analyse snapshot sur la population ITT-E).

Au début des études (analyse combinée), l'âge médian des patients était de 43 ans, 22% étaient des femmes, 20% étaient non Caucasiens, 11% étaient au stade C de la classification CDC (SIDA) et 11% présentaient un taux de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm<sup>3</sup>; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement. Dans l'analyse combinée, respectivement 54%, 26% et 20% des patients recevaient un INNTI, un IP ou un INI comme 3<sup>e</sup> agent au début de l'étude, avant la randomisation. Cette répartition était également similaire entre les bras de traitement.

L'analyse primaire combinée a montré la non-infériorité de l'association de dolutégravir et de rilpivirine par rapport au CAR, 95% des patients des deux bras ayant atteint le critère d'évaluation principal, à savoir un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48, sur la base de l'analyse snapshot (Tableau 4).

Le critère d'évaluation principal ainsi que d'autres résultats (y compris les résultats selon d'importantes covariables initiales) pour les études combinées SWORD-1 et SWORD-2 sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Résultats virologiques du traitement randomisé à la semaine 48 (analyse snapshot)

	Données combinées de SWORD-1 et SWORD-2	
	DTG + RPV N = 513	CAR N = 511
<b>ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/ml</b>	95%	95%
<b>Différence entre les traitements*</b>	-0,2 (-3,0; 2,5)	
<b>Aucune réponse virologique</b>	<1%	1%
<u>Différence entre les traitements<sup>†</sup></u>	-0,6 (-1,7, 0,6) <sup>#</sup>	
Données dans la période d'examen, charge virale non inférieure à 50 copies/ml	0	<1%
Arrêt pour manque d'efficacité	<1%	<1%
Arrêt pour d'autres raisons, charge virale non inférieure à 50 copies/ml	<1%	<1%
Modification des ART	0	<1%
<b>Aucune donnée virologique dans la période d'examen semaine 48</b>	5%	4%
<u>Raisons</u>		
Arrêt de l'étude/du traitement à l'étude à cause d'effets indésirables ou d'un décès	3%	<1%
Arrêt de l'étude/du traitement à l'étude pour d'autres raisons	1%	3%
Données manquantes durant la période d'examen, mais poursuite de la participation à l'étude	0	<1%
<b>ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/ml selon des covariables initiales</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>CD4+ (cellules/mm<sup>3</sup>) au début de l'étude</b>		
<350	51 / 58 (88%)	46 / 52 (88%)
≥350	435 / 455 (96%)	439 / 459 (96%)
<b>Classe du 3<sup>e</sup> agent au début de l'étude</b>		
INI	99 / 105 (94%)	92 / 97 (95%)
INNTI	263 / 275 (96%)	265 / 278 (95%)
IP	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
<b>Sexe</b>		
Masculin	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Féminin	111 / 120 (93%)	98 / 108 (91%)
<b>Origine ethnique</b>		
Caucasiens	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afro-américains/origine africaine/autres	91 / 92 (99%)	105 / 111 (95%)
<b>Âge (années)</b>		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥ 50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)

---

\* Ajusté en fonction des facteurs de stratification au début de l'étude et évalué en utilisant une marge de non-infériorité de -8%.

† La non-infériorité du DTG + RPV par rapport au CAR chez la proportion de patients classés comme non répondeurs virologiques (ajustée en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion), a été démontrée avec une marge de non-infériorité de 4%.

N = Nombre de patients dans chaque groupe de traitement.

CAR = traitement antirétroviral en cours; DTG+RPV = dolutégravir plus rilpivirine;

INI = inhibiteurs de l'intégrase; INNTI = inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse; IP = inhibiteurs de la protéase

### *Enfants et adolescents*

On ne dispose pas de données issues d'études cliniques avec Juluca chez des enfants et des adolescents.

### **Pharmacocinétique**

Les comprimés de Juluca sont bioéquivalents avec les comprimés de dolutégravir à 50 mg et les comprimés de rilpivirine à 25 mg, pris avec un repas.

La pharmacocinétique du dolutégravir est semblable chez les personnes saines et chez les personnes infectées par le VIH. La variabilité pharmacocinétique du dolutégravir est faible à modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité (CV<sub>b</sub>%) interindividuel se situait dans toutes les études entre ~20 et 40% pour l'ASC et la C<sub>max</sub> et entre 30 et 65% pour la C<sub>τ</sub>. La variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques du DTG était plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que chez les sujets sains. La variabilité intra-individuelle (CV<sub>w</sub>%) est plus faible que la variabilité interindividuelle.

Les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine ont été évaluées chez les sujets sains et chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral. L'exposition systémique à la rilpivirine a généralement été plus faible chez les patients infectés par le VIH-1 que chez les sujets sains.

#### *Absorption*

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T<sub>max</sub> médian de 2 à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé. La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la forme galénique. Le dolutégravir administré par voie orale sous forme de comprimés présente généralement une pharmacocinétique non linéaire pour les doses allant de 2 à 100 mg, avec augmentation inférieurement proportionnelle des taux plasmatiques, mais l'augmentation semble être proportionnelle à la dose entre 25 et 50 mg.

Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de rilpivirine sont généralement atteintes en 4 à 5 heures.

La biodisponibilité absolue du dolutégravir ou de la rilpivirine n'a pas été établie.

#### *Effets des aliments*

Juluca doit être pris avec les repas. Après la prise de Juluca avec des aliments, l'absorption du dolutégravir ainsi que de la rilpivirine a été augmentée. Des repas moyennement riches ou riches en graisses ont augmenté l'ASC<sub>(0-∞)</sub> du dolutégravir d'environ 87% et la C<sub>max</sub> d'environ

75%. Lors de la prise avec des repas moyennement riches et riches en graisses, l'ASC<sub>(0-∞)</sub> de la rilpivirine a augmenté respectivement de 57% et 72%, et la C<sub>max</sub> de 89% et 117%, par rapport à la prise à jeun.

Les aliments augmentent l'importance de l'absorption et ralentissent le taux d'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend de la teneur en graisses du repas: des repas peu riches, moyennement riches ou riches en graisses ont augmenté l'ASC<sub>(0-∞)</sub> du dolutégravir respectivement de 33%, 41% et 66%, ont augmenté sa C<sub>max</sub> de 46%, 52% et 67%, et ont prolongé sa T<sub>max</sub>, de 2 heures lors d'une prise à jeun à respectivement 3, 4 et 5 heures. Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives.

Après une prise à jeun, l'exposition à la rilpivirine était environ de 40% inférieure à celle observée après la prise avec un repas normocalorique (533 kcal) ou hypercalorique riche en graisses (928 kcal). Lorsque la rilpivirine a été prise seulement avec une boisson riche en protéines, l'exposition était de 50% inférieure à celle observée lors de la prise avec un repas.

### *Distribution*

D'après les résultats des études *in vitro*, le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (env. 99,3%). Le volume de distribution apparent (après administration orale d'une formulation de suspension) est estimé à 12,5 l. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques était indépendante de la concentration. Le rapport moyen entre les concentrations de radioactivité liée au médicament dans le sang et dans le plasma était compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minimale de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est estimée à env. 0,2 à 1,1% chez les sujets sains, à env. 0,4 à 0,5% chez les personnes présentant une insuffisance hépatique modérée, à 0,8 à 1,0% chez les personnes présentant une insuffisance rénale sévère et à 0,5% chez les patients infectés par le VIH-1.

Le dolutégravir est détectable dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 12 patients naïfs de traitement qui ont reçu pendant 16 semaines un traitement composé de dolutégravir en association avec l'abacavir/lamivudine, la concentration moyenne de dolutégravir dans le LCR était de 15,4 ng/ml la semaine 2 et de 12,6 ng/ml la semaine 16, avec des valeurs comprises entre 3,7 et 23,2 ng/ml (comparables à la concentration plasmatique de la substance non liée). Le rapport des concentrations de dolutégravir entre le LCR et le plasma était d'environ 0,11 à 2,04%. Les concentrations de dolutégravir dans le LCR dépassaient la CI<sub>50</sub>, ce qui explique que la diminution médiane du taux d'ARN du VIH-1 dans le LCR est de 2,2 log au bout de 2 semaines de traitement et de 3,4 log au bout de 16 semaines.

Le dolutégravir est détectable dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10% de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7% et à 17% de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre.

La rilpivirine est fortement liée (à environ 99,7%) *in vitro* aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La distribution de la rilpivirine dans les compartiments autres que le plasma (p. ex. liquide céphalorachidien, sécrétions génitales) n'a pas été évaluée chez l'être humain.

### *Métabolisme*

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la totalité de la dose administrée d'après une étude du bilan de masse chez

l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (<1% de la dose).

Les expériences *in vitro* indiquent que la rilpivirine subit principalement un métabolisme oxydatif, médié par le système du cytochrome P450 (CYP) 3A.

### *Élimination*

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 0,56 l/h. 53% de la dose orale totale sont éliminés sous forme inchangée dans les fèces. On ne sait pas dans quelle mesure il s'agit du principe actif non absorbé ou du glucurono-conjugué excrété par voie biliaire, qui peut ensuite être dégradé pour former la substance mère dans la lumière intestinale. Trente-et-un pour cent de la dose orale totale sont excrétés dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9% de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6% de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0% de la dose totale).

La demi-vie d'élimination terminale de la rilpivirine est d'environ 45 heures. Après administration d'une dose orale unique de <sup>14</sup>C-rilpivirine, 85% en moyenne de la radioactivité ont été retrouvés dans les fèces et 6,1% dans l'urine. Dans les fèces, la proportion de rilpivirine sous forme inchangée a représenté en moyenne 25% de la dose administrée. Seules des traces de rilpivirine sous forme inchangée (<1% de la dose totale) ont été détectées dans l'urine.

### *Cinétique pour certains groupes de patients*

#### *Enfants*

Juluca n'a pas été évalué chez l'enfant et l'adolescent.

#### *Patients âgés*

L'analyse pharmacocinétique de population des données de patients adultes infectés par le VIH-1 ne montre pas d'influence cliniquement significative de l'âge sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine. Les données pharmacocinétiques chez les sujets de plus de 65 ans sont très limitées.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

L'élimination rénale du principe actif inchangé est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min) et les personnes ayant une fonction rénale normale. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés; aucune différence d'exposition n'est cependant attendue.

La pharmacocinétique de la rilpivirine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination rénale de la rilpivirine est négligeable. L'influence d'une insuffisance rénale sur l'élimination de la rilpivirine devrait donc être minimale. La rilpivirine présentant une forte liaison aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit éliminée de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

### *Insuffisance hépatique*

Le dolutégravir et la rilpivirine sont principalement métabolisés et éliminés par le foie. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score A ou B de Child-Pugh).

Dans une étude, 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score B de Child-Pugh) ont été comparés avec 8 sujets de contrôle sans insuffisance hépatique. L'exposition au dolutégravir après l'administration d'une dose unique de 50 mg était similaire dans les deux groupes.

Dans une étude, 8 patients présentant une insuffisance hépatique légère (score A de Child-Pugh) ont été comparés avec 8 sujets de contrôle, et 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score B de Child-Pugh) ont été comparés avec 8 sujets de contrôle. L'exposition à des doses multiples de rilpivirine était supérieure de 47% chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et de 5% chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

L'influence d'une insuffisance hépatique sévère (score C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir ou de la rilpivirine n'a pas été étudiée.

### *Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament*

Il n'existe aucun indice suggérant que les polymorphismes fréquents des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments aient une influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du dolutégravir. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, les sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32% et une ASC supérieure de 46% par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41). Les polymorphismes des CYP3A4, CYP3A5 et NR1I2 n'étaient pas associés à des différences dans la pharmacocinétique du dolutégravir.

Les polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament ne devraient pas influencer les propriétés pharmacocinétiques de la rilpivirine.

### *Sexe*

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont pas montré d'influence cliniquement significative du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la rilpivirine n'a été observée entre les hommes et les femmes.

### *Origine ethnique*

Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont pas montré d'influence cliniquement significative de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir. Après administration d'une dose unique orale, la pharmacocinétique du dolutégravir était similaire chez des sujets japonais et chez des sujets des États-Unis.

Les analyses pharmacocinétiques de population de la rilpivirine chez les patients infectés par le VIH ont indiqué que l'origine ethnique n'avait aucune influence cliniquement significative sur l'exposition à la rilpivirine.

### Co-infection par le virus de l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait aucune influence cliniquement significative sur l'exposition au dolutégravir ou à la rilpivirine. Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B étaient exclus des études menées avec Juluca.

### Grossesse et post-partum

L'exposition à la rilpivirine totale après la prise de 25 mg de rilpivirine une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral a été plus faible au cours de la grossesse (similaire pour les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse) que durant le post-partum (voir Tableau 7).

Chez les femmes ayant reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, les valeurs moyennes intra-individuelles de la  $C_{max}$ , de l' $ASC_{24h}$  et de la  $C_{min}$  de la rilpivirine totale étaient inférieures de respectivement 21%, 29% et 35% à celles observées durant le post-partum; au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, les valeurs de la  $C_{max}$ , l' $ASC_{24h}$  et la  $C_{min}$  étaient inférieures de respectivement 20%, 31% et 42% à celles observées durant le post-partum.

Tableau 5. Résultats pharmacocinétiques pour la rilpivirine totale après administration de 25 mg de rilpivirine une fois par jour dans le cadre d'un traitement antirétroviral, au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse et pendant le post-partum

Pharmacocinétique de la rilpivirine totale (Moyenne ± ET, $t_{max}$ : médiane [intervalle])	Post-partum (6-12 semaines) (n=11)	2 <sup>e</sup> trimestre de grossesse (n=15)	3 <sup>e</sup> trimestre de grossesse (n=13)
$C_{min}$ , ng/ml	84,0 ± 58,8	54,3 ± 25,8	52,9 ± 24,4
$C_{max}$ , ng/ml	167 ± 101	121 ± 45,9	123 ± 47,5
$t_{max}$ , h	4,00 (2,03 – 25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
$ASC_{24h}$ , ng·h/m	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse.

### Données précliniques

#### Carcinogénicité/mutagénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des cultures de bactéries et de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

La carcinogénicité potentielle de la rilpivirine a été étudiée durant une période allant jusqu'à 104 semaines chez la souris et le rat après administration orale par sonde. Les souris ont reçu des doses quotidiennes de 20, 60 et 160 mg/kg/jour et les rats, des doses de 40, 200, 500 et 1500 mg/kg/jour. Une augmentation de l'incidence des adénomes et carcinomes

hépatocellulaires a été observée tant chez la souris que chez le rat. Une augmentation de l'incidence des adénomes et/ou des carcinomes folliculaires de la thyroïde a été observée chez le rat. L'administration de rilpivirine n'a pas provoqué d'augmentation statistiquement significative de l'incidence d'autres modifications néoplasiques bénignes ou malignes chez la souris et le rat. Les événements hépatocellulaires observés chez la souris et le rat sont considérés comme spécifiques aux rongeurs et associés à l'induction des enzymes hépatiques. Un tel mécanisme n'existant pas chez l'être humain, ces tumeurs ne jouent pas de rôle dans l'utilisation chez l'être humain. Les événements folliculaires sont considérés comme spécifiques au rat et associés à une augmentation de la clearance de la thyroxine, et ne jouent donc pas de rôle dans l'utilisation chez l'être humain. Aux plus faibles doses testées dans les études de carcinogénicité, les expositions systémiques à la rilpivirine (sur la base de l'ASC) ont été 21 fois (souris) et 3 fois (rat) supérieures à l'exposition observée chez l'être humain à la dose recommandée (25 mg une fois par jour).

Les études de clastogénicité réalisées *in vitro* avec la rilpivirine dans le test de mutation inverse (Ames), dans le test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains et dans le test sur le lymphome de souris, ont été négatives, en présence et en l'absence de système d'activation métabolique. La rilpivirine n'a pas induit de lésion des chromosomes *in vivo* dans le test du micronoyau chez la souris.

#### *Toxicité de reproduction*

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée (correspondant à 33 fois l'exposition clinique humaine à la dose de 50 mg, sur la base de l'ASC).

Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé après l'administration de doses de rilpivirine atteignant jusqu'à 400 mg/kg/jour (dose ayant été associée à une toxicité maternelle). Cette dose équivaut à une exposition environ 40 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour.

L'administration orale de dolutégravir à des rates gravides du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (correspondant à 37,9 fois l'exposition clinique humaine à la dose de 50 mg, sur la base de l'ASC) n'a engendré ni toxicité maternelle, ni toxicité sur le développement, ni tératogénicité.

L'administration orale de dolutégravir à des lapines gravides du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation, jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour (correspondant à 0,56 fois l'exposition clinique humaine à la dose de 50 mg, sur la base de l'ASC) n'a engendré ni toxicité sur le développement ni tératogénicité. Chez le lapin, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, diminution de la prise de poids) a été observée à la dose de 1000 mg/kg (correspondant à 0,56 fois l'exposition clinique humaine à la dose de 50 mg, sur la base de l'ASC).

Les expérimentations animales n'ont pas montré de toxicité embryonnaire ou fœtale importante, ni d'effets sur la fonction de reproduction, induits par la rilpivirine. La rilpivirine ne s'est pas avérée tératogène chez le rat et le lapin. L'exposition au NOAEL (No Observed Adverse Effects Levels) embryofœtal a été 15 fois supérieure chez le rat et 70 fois supérieure chez le lapin à l'exposition humaine à la dose recommandée de 25 mg une fois par jour. Une étude du développement prénatal et postnatal chez le rat a montré que la rilpivirine n'a eu aucun effet sur le développement de la progéniture pendant la lactation ou



après l'arrêt de celle-ci, lorsque les mères ont reçu une dose atteignant jusqu'à 400 mg/kg/jour.

#### *Toxicité juvénile*

Dans une étude de toxicité sur des rats juvéniles, le dolutégravir à la dose de 75 mg/kg/jour a été mortel pour 2 animaux pendant l'allaitement. La prise de poids moyenne chez les animaux de ce groupe était réduite pendant l'allaitement et est restée réduite après le sevrage chez les femelles pour toute la durée de l'étude. L'exposition systémique au dolutégravir à cette dose était environ 17 à 20 fois plus élevée (d'après l'ASC) que l'exposition recommandée en pédiatrie. Aucun nouvel organe cible n'a été identifié chez les animaux juvéniles en comparaison avec les animaux adultes. La sensibilité accrue au dolutégravir chez les très jeunes animaux peut s'expliquer par une réduction de la clairance du dolutégravir chez les jeunes animaux.

#### *Études pharmacologiques et/ou toxicologiques chez l'animal*

L'effet du traitement prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe à des doses produisant des expositions systémiques environ 30 fois et 1,2 fois l'exposition clinique humaine à la dose de 50 mg, sur la base de l'ASC. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) est vraisemblablement imputable à la voie d'administration orale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m<sup>2</sup> pour cette forme de toxicité. L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose correspondant à 30 fois la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant une personne d'un poids de 50 kg) et 11 fois la dose humaine équivalente en mg/m<sup>2</sup> pour une dose clinique totale de 50 mg par jour.

Des expérimentations animales sur la toxicité de la rilpivirine ont été réalisées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe cynomolgus. Les organes et systèmes cibles de la toxicité ont été la corticosurrénale et la biosynthèse des stéroïdes y étant reliée (souris, rat, singe cynomolgus), les organes de reproduction (souris femelle, chien mâle et femelle), le foie (souris, rat, chien), la thyroïde et l'hypophyse (rat), le rein (souris, chien), le système hématopoïétique (souris, rat, chien) et le système de la coagulation (rat).

### **Remarques particulières**

#### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

#### *Remarque concernant le stockage*

Ne pas conserver les comprimés au-dessus de 30°C. Tenir hors de la portée des enfants.

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le contenu de l'humidité. Conserver le flacon fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

### **Numéro d'autorisation**

66790 (Swissmedic).

***Présentation***

Juluca: 30 comprimés pelliculés (A)

***Titulaire de l'autorisation***

ViiV Healthcare Sàrl, 3053 Münchenbuchsee

***Mise à jour de l'information***

Septembre 2018